

令和元年5月22日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11220

研究課題名(和文) CD8陽性T細胞におけるIL-18によるオートファジーと腫瘍免疫に関する研究

研究課題名(英文) Study on autophagy and tumor immunology by Interleukin 18 in CD8-positive T cells

研究代表者

都築 建三 (Tsuzuki, Kenzo)

兵庫医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50441308

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：IL-12/15/18の同時刺激によるnatural killer細胞(NK細胞)を刺激した報告は複数あるが、個々のサイトカイン刺激によるNK細胞の細胞障害性については不明であった。NK細胞はIL-15/18刺激により細胞傷害活性が上昇し、IL-12によって低下することがより詳細に示された。炎症疾患に関する研究では、慢性副鼻腔炎の術前、術中所見から術後経過を推測しうる指標を提唱して、その有用性を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性腫瘍に対する免疫治療において、natural killer細胞(NK細胞)は重要な役割をもつことが報告されている。サイトカインによる刺激を受けたNK細胞のphenotypeの詳細な機能や分化条件について解明した。炎症疾患における研究では、慢性副鼻腔炎の術前、術中所見から、術後経過を推測しうる因子を解明できた。

研究成果の概要(英文)：Although there have been several reports that simultaneously stimulated natural killer cells (NK cells) with IL-12, 15, and 18, the cytotoxicity of NK cells by individual cytokine stimulation was unknown. This study demonstrated in more detail that NK cells show increased cytotoxic activity by IL-15 and 18 stimulation and decreased by IL-12. In the clinical research on inflammatory diseases, we proposed scoring systems that can predict the postoperative course from the pre- and intra-operative findings of chronic rhinosinusitis, and the usefulness were discussed.

研究分野：耳鼻咽喉科・頭頸部外科

キーワード：免疫学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍に対する免疫治療において、natural killer 細胞 (NK 細胞) は重要な役割をもつことが報告されている。この NK 細胞はサイトカインや抗原による刺激により、性質の異なる phenotype に分化すると報告されるが、NK 細胞の phenotype の詳細な機能や分化条件については不明である。また、炎症疾患の中で、好酸球性気道炎症は非好酸球性のもとと比較して治療に抵抗して再発する例が多い。この病態の解明が必要である。

### 2. 研究の目的

NK 細胞に対してサイトカインによる刺激を行い、細胞傷害活性の高い NK 細胞に分化・増殖する条件、およびそれら細胞傷害活性の高い NK 細胞が増殖を続けられるための条件を調べ、悪性腫瘍に対する生体の腫瘍免疫の機構を詳細に検討することである。

厚生労働省の指定難病とされる好酸球性副鼻腔炎 (eosinophilic chronic rhinosinusitis, ECRS) の臨床的特徴について、非好酸球性副鼻腔炎 (non-ECRS) 群と比較検討し、治療成績の向上に関与する因子を求めることである。

### 3. 研究の方法

IL-18 ノックアウトマウスの脾臓から peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) を採取し、magnetic-activated cell sorting (MACS) にて CD4, CD8, CD19 陽性細胞を除去し、NK 細胞を enrich した。このようにして得られた NK 細胞を用いて生細胞数カウント、Western blotting による細胞内タンパクの測定、fluorescence activated cell sorter (FACS) を用いた細胞表面抗原の測定および 5-(and -6)-carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester (CFSE) による細胞分裂回数の測定、Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA 法) によるサイトカイン分泌量の測定、非 RI 細胞傷害性アッセイキットを用いた NK 細胞の細胞傷害活性の測定を行った。

臨床研究として、慢性副鼻腔炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) の内視鏡下鼻副鼻腔手術 (endoscopic sinus surgery, ESS) 症例を対象として、その臨床的特徴をレトロスペクティブに調査した。

JESREC (Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis) study による基準を満たすものを ECRS と診断した。これに該当しない CRS は非 ECRS (non-ECRS) 群とした。CRS 保存治療例、腫瘍、外傷例は除外した。我々が提唱した 10 項目の鼻症状アンケート (nasal symptom questionnaire, NSQ; 図 1) を用いて、CRS による自覚症状・QOL のスコア化に関する検討した。2015 年 6 月から 2018 年 4 月の間、手術群 (ESS を受けた CRS91 例; 男性 58 例、女性 33 例、年齢中央値 51 歳) およびコントロール群 (ボランティア 144 名; 男性 52 例、女性 92 例、年齢中央値 25 歳) を対象に NSQ に回答してもらった。NSQ の妥当性の検討と自覚症状の術後改善に関与する因子を重回帰分析により求めた。また、特に ESS での手術操作が困難である前頭洞炎の発生に着目した。2015 年 4 月から 2016 年 3 月の間に ESS 初回術前の CRS93 例 (186 例、男性 64 例、女性 29 例、平均年齢 49 歳) を対象に、前頭洞排泄路における術前 CT 所見の混濁像について検討した。さらに、手術中の副鼻腔および嗅裂部の所見をスコア化 (operating score, OP スコア) して、その有用性を検討し、術後増悪因子を検討した。2007 年 1 月から 2015 年 12 月に、初回両側 ESS を行った成人 CRS291 例 (男性 174 例、女性 117 例、年齢中央値 52 歳) を対象とした。OP スコアは、副鼻腔スコア (0~40 点) と嗅裂スコア (0~20 点) の合計 (0~60 点) とし、術後内視鏡所見 (E スコア) との相関性を調べた。

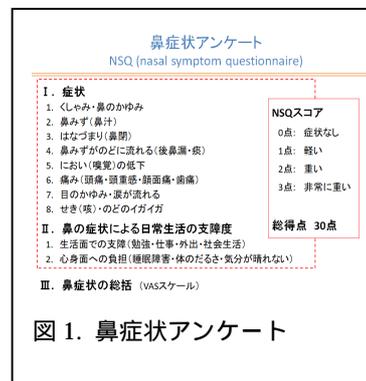


図 1. 鼻症状アンケート

### 4. 研究成果

マウス脾臓 NK 細胞に IL-12/15/18 刺激した実験では、NK 細胞は抗原によらずサイトカイン単独の刺激により highly-proliferative NK 細胞 (effector type) や long-lived NK 細胞 (memory type) に誘導されることを証明した (図 2)。マウス脾臓 NK 細胞は、IL-15 および IL-18 の受容体を発現しており、IL-15/18 の刺激に対してすばやく反応し、増殖を開始した。これらの NK 細胞は活性化に関わるマーカーを発現し、強い細胞傷害活性を示した (図 3)。

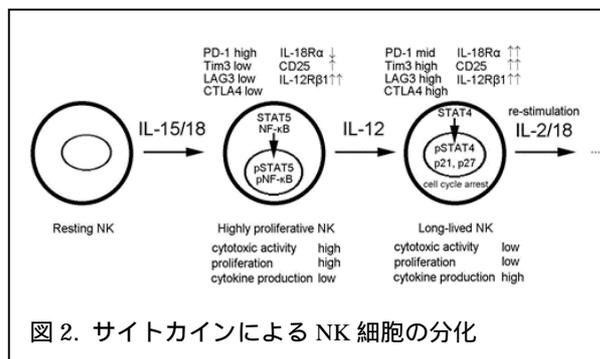


図 2. サイトカインによる NK 細胞の分化

NK 細胞はサイトカインを分泌しなかったが、IL-15/18 刺激により IL-12 受容体 (IL-12R 1) の発現を増強させ、IL-12 刺激によって STAT4 が強く活性化され、同時に IFN- の分泌を促進した。同時に、IL-15/18 刺激によって生じた活発な増殖は IL-12 によって抑えられ、細胞傷害活性も低下した。増殖が低下した原因として、細胞周期からの離脱を意味する細胞内の p21, p27 の増加がみられ、CFSE assay にて細胞分裂回数の低下も確認された。更に、

免疫抑制性のサイトカインである IL-10 の分泌もみられた。

各 NK 細胞の表面抗原も変化が認められた。IL-15/18 刺激で得られた NK 細胞は活性化に関わる表面抗原を強く発現していた。この NK 細胞に IL-12 を添加したところ、活性化に関わる表面抗原の発現は弱まり、代わりに免疫抑制性の表面抗原である TIM-3, LAG-3, NKG2A を強く発現した。さらに、IL-2 および IL-18 の受容体の一部である CD25 および IL-18R も強く発現していた。

特筆すべきことは、effector type NK であると考えられる IL-15/18 による刺激で得られた NK 細胞において、免疫チェックポイント分子である PD-1 が強く発現していたことであり、その他の免疫抑制性の表面抗原とは逆の傾向を示していたことである (図 4)。さらに、CD25, IL-18R を強く発現している NK 細胞に対して IL-2/18 にて再度刺激を行ったところ、再度増殖を認め、細胞傷害活性の上昇やサイトカインの再分泌も確認された。3 種類のサイトカインで刺激された NK 細胞は memory-type NK である可能性が示唆された。

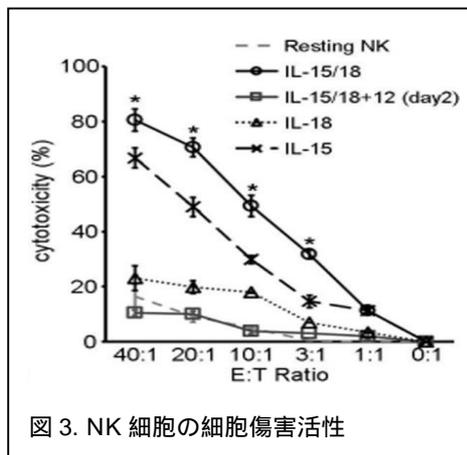


図 3. NK 細胞の細胞傷害活性

CRS による自覚症状・QOL のスコア化に関する臨床的研究において、NSQ スコアは、ROC 曲線下面積 (area under the receiver-operating-characteristic curve, ROC-AUC; 0.9318)、内部一貫性 (Cronbach 係数; 0.8696)、再現性 (test-retest 係数; 0.8131) と高い信頼性を示した。ROC 曲線の結果では、臨床的に適切な NSQ スコアのカットオフ値は 4 点と考えられた。NSQ スコアは、術前 ( $rs = 0.6007, p < 0.0001$ ) および術後 VAS ( $rs = 0.5975, p < 0.0001$ ) と有意な相関を示した。手術群において、NSQ スコアが 3 点以上改善した改善群は 70 例 (77%) で、それ以下の非改善群は 21 例 (23%) であった。術後の NSQ スコアは、術前と比較して有意に低下した ( $n = 91, p < 0.0001$ )。多変量解析では、Lund-Mackay スコアリングシステムによる副鼻腔 CT スコアが NSQ スコアの改善に有意な因子であることが明らかになった ( $p = 0.0481$ )。さらに、ESS 後の NSQ スコアが改善群の割合は、術前 CT スコア 10 点以上 (85%, 40/47 例) が 9 点以下 (68%, 30/44 例) よりも有意に高かった ( $p = 0.0474$ )。

術前副鼻腔 CT の検討では、前頭洞排泄路における蜂巢の存在自体は前頭洞炎の発生に有意な影響を及ぼさなかったが、鼻堤蜂巢 (agger nasi cell, ANC)・suprabullar cell (SBC)・frontal ethmoidal cell (FEC) type 1 の炎症像は前頭洞炎の発生に有意な影響を及ぼした。

CRS の術中所見のスコア化に関する研究で、OP スコアは術前 CT スコアと嗅覚認知域値、術後の鼻内視鏡スコア (E スコア) とそれぞれ有意に相関を示した。OP スコア (中央値) は、E CRS 群 (26.5 点,  $n = 210$ ) が非 E CRS 群 (14.0 点,  $n = 81$ ) よりも有意 ( $p < 0.001$ ) に高かった。部位別の検討では、両群において、前部篩骨洞と上顎洞が高値 (炎症が重度) であった。

OP スコアの重症度分析 (軽症 0~20 点、中等症 21~40 点、重症 41~60 点) では、E CRS 群では軽症 32% ( $n = 67$ )、中等症 57% ( $n = 120$ )、重症 11% ( $n = 23$ ) が占め、対照的に非 E CRS 群では軽症 63% ( $n = 51$ ) が中程度 35% ( $n = 28$ ) および重症 2% ( $n = 2$ ) よりも優位に占めた。術後短期 (1 年未満) および長期 (1 年以上) とともに E スコア評価できた 161 例 (E CRS 群  $n = 123$ , non-E CRS 群:  $n = 38$ ) において、OP スコアの重症度別に術後 E スコアの変化の経時的変化を調べた。E CRS 群において、OP スコア軽症 ( $n = 39$ ) では長期 E スコアも良好に維持されたが、中等症 ( $n = 76$ ) および重症 ( $n = 8$ ) の長期 E スコアは有意に増悪した。一方、non-E CRS 群では重症度にかかわらず長期 E スコアは良好に維持された。

#### 【考察】

今回我々が用いた IL-12/15/18 により NK 細胞を刺激する過去の報告は、いずれもこれら 3 種類のサイトカインを同時に加えるプロトコールであった。3 種類のサイトカインで同時刺激された NK 細胞は IFN- $\gamma$  を多量に分泌すること、STAT4 が活性化されるという点では一致していたが、細胞増殖に関する報告は少なく、細胞傷害活性については一貫した見解がない。過去の報告では、本研究における effector type と memory-type の NK 細胞が混在している可能性が考えられる。IL-15/18 刺激により NK 細胞は細胞傷害活性が著しく上昇し、effector type の NK 細胞

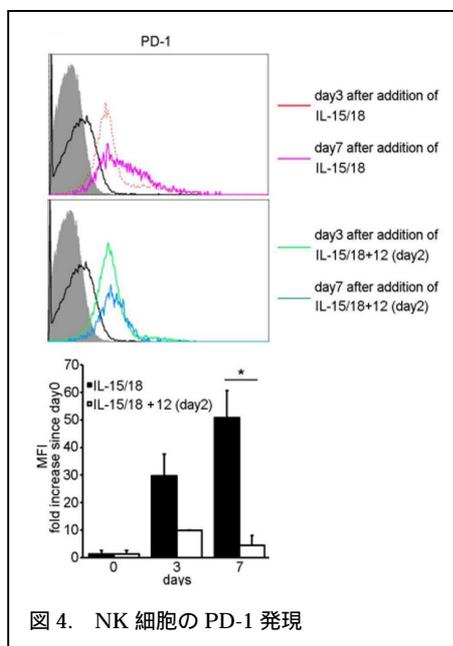


図 4. NK 細胞の PD-1 発現

に変化したと考えられるが、IL-12 によって細胞増殖能や細胞傷害活性は有意に低下した。今後、NK 細胞を用いた免疫治療において、effector type NK を効率的に培養し、更に IL-12 をブロックするという手法での治療が有効となる可能性がある。NK 細胞における IL-18 および IL-12 による生物活性はこれまではっきりしていなかったが、本研究によって、IL-15 により活性化された NK 細胞の機能や増殖能が IL-18 によって維持されること、IL-15/18 により活性化された NK 細胞が IL-12 によって IFN- $\gamma$  の分泌、STAT4 の活性化、さらに p27 および p21 の活性化によって細胞周期からの離脱が起こり、細胞増殖が抑えられることなど、詳細な機序を明確に示すことができた。本研究により、悪性腫瘍に対する腫瘍免疫制御や免疫治療を進展させることができる可能性がある。

もう一つ重要な炎症性疾患に関する臨床研究に関しては、慢性副鼻腔炎(CRS)に着目した。より簡易に患者の自覚症状と OQL を把握するために、我々は既存のアンケートを参照して、10 個の質問に絞った NSQ と提唱した。NSQ の作成には、その妥当性の証明が必要であった。そこで鼻副鼻腔疾患の既往がないボランティアにも本研究にご協力いただき、CRS 手術症例との結果をあわせて妥当性を検討した。マーカーの性能を示す指標 ROC-AUC 値は 1 に近く、内部一貫性を示唆する Cronbach 係数、test-retest 係数も高い信頼性を示した。本研究により NSQ スコアのカットオフ値を 4 点と設定することにより、5 点以上では何らかの鼻副鼻腔疾患がある可能性を考慮して診療にあたることができる。自覚症状の把握に加えて、鼻副鼻腔の状態を早期に適切に評価することは、CRS の治療成績を向上させるために非常に重要である。そこで本研究で、我々は手術所見を示す OP スコアを提唱して検討した。OP スコアは、治療前の鼻副鼻腔炎および嗅覚障害の重症度、ならびに術後の鼻内所見と有意な相関を認めた。既存のスコアおよび検査結果と有意な相関性を示したことは、OP スコアの妥当性を示唆する一助と考えられる。OP スコアは、E-CRS の方が non-E-CRS よりも有意に悪かった。とくに、前部篩骨洞と上顎洞が炎症の強い部位であった。さらに前頭洞排泄路の混濁陰影は前頭洞炎の要因になることが明らかになり、副鼻腔炎の再発防止のためには、手術で前部篩骨洞から前頭洞の排泄路を確実に開放して病変を除去することが必要である。術前に重度な鼻副鼻腔炎および嗅覚障害を有する患者は、術中所見が重度で、術後再発する可能性が高くなるため、より長期的に術後の経過観察と治療が必要であるといえる。本研究の臨床研究は、副鼻腔手術症例における単一施設の手術症例についての検討であるため、今後は多施設で共同研究していくことが課題である。

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 29 件)

1. [Tsuzuki K](#), et al: Predictors of disease progression after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. J Laryngol Otol, in press. 査読有
2. 都築建三: アレルギー性鼻炎の病態と治療戦略. 西宮市医師会医学雑誌 24: 23-27, 2019. 査読有 doi:なし
3. Okazaki K, [Tsuzuki K](#), et al: Usefulness of our proposed olfactory scoring system during endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 275(2): 415-423, 2018. doi: 10.1007/s00405-017-4831-1 査読有
4. Akazawa K, Ohta S, [Tsuzuki K](#), et al: Bone-conducted Vestibular-evoked Myogenic Potentials Before and After Stapes Surgery. Otol Neurotol. 39(1): 6-11, 2018. doi: 10.1097/MAO.0000000000001619 査読有
5. [Tsuzuki K](#), et al: Post-operative course prediction during endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. J Laryngol Otol. 132(5): 408-417, 2018. doi: 10.1017/S0022215118000543 査読有
6. Kida K, Terada T, Uwa N, Omori Y, Fujii T, Tomita Y, [Tsuzuki K](#), et al: Relationship Between p16 Expression and Prognosis in Patients with Oropharyngeal Cancer Undergoing Surgery. In Vivo. 32(4): 927-935, 2018. doi: 10.21873/invivo.11331 査読有
7. Saito T, [Tsuzuki K](#), et al. Nasal symptoms questionnaire: our proposed scoring system and prognostic factors in chronic rhinosinusitis. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 80(5-6): 296-306, 2018. doi: 10.1159/000492965 査読有
8. 都築建三、他: 前頭洞手術-両側前頭洞単洞化を含めて- 特集・実践! 内視鏡下鼻内副鼻腔手術-コツと注意点- MB ENT 216: 21-29, 2018.  
<http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=ap5entoe/2018/000216/004&name=0021-0029j&UserID=211.12.18.253> 査読無
9. 都築建三: 患者・家族への説明ガイド「最近、鼻血がよく出ます。すぐ止まるのですが、検査や治療が必要ですか?」 耳喉頭頸 90(5)増刊号: 122-124, 2018.  
<https://webview.isho.jp/journal/detail/pdf/10.11477/mf.1411201620> 査読無
10. 都築建三: 患者・家族への説明ガイド「最近、においをあまり感じなくなりました。どうすればよいですか?」 耳喉頭頸 90(5)増刊号: 128-129, 2018.  
<https://webview.isho.jp/journal/detail/pdf/10.11477/mf.1411201622> 査読無
11. 都築建三: 特集.私はこうしている 鼻科手術編. 鼻中隔矯正術 Killian 法 JOHNS 34(9):1173-1177, 2018.  
<http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=aq9johne/2018/003>

- [409/027&name=1173-1177j&UserID=211.12.18.253](#) 査読無
12. Hashimoto K, [Tsuzuki K](#), et al: Influence of opacification in the frontal recess on frontal sinusitis. *J Laryngol Otol.* 131(7): 620-626, 2017. doi: 10.1017/S002221511700086X 査読有
  13. 岡崎 健、都築建三、他: 簡易な鼻症状アンケートの有用性. *耳鼻臨床* 110 (4): 251-258, 2017. doi: <https://doi.org/10.5631/jibirin.110.251> 査読有
  14. 橋本健吾、都築建三、他: JESREC 基準を満たす片側性慢性副鼻腔炎の検討. *耳鼻免疫アレルギー* 35 (3): 251-255, 2017. doi: <https://doi.org/10.5648/jjiao.35.251> 査読有
  15. 都築建三: 【嗅覚とその障害】各種疾患と嗅覚障害. 慢性副鼻腔炎と嗅覚障害. *嗅覚とその障害* JOHNS 33(2): 191-196, 2017. <http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=aq9johne/2017/003302/012&name=0191-0196j&UserID=211.12.18.253> 査読無
  16. 都築建三、他: 【抗菌薬を使いこなす】慢性鼻副鼻腔炎. *耳喉頭頸* 89(6): 419-426, 2017. <https://webview.isho.jp/journal/detail/pdf/10.11477/mf.1411201320> 査読無
  17. 都築建三: 副鼻腔手術の術後内視鏡スコア. 第 23 回日本鼻科学会賞受賞講演. *日鼻誌* 56 (1): 18-28, 2017. doi: <https://doi.org/10.7248/jjrhi.56.18> 査読無
  18. 都築建三: 【手術に必要な画像診断-鼻編-】鼻中隔矯正術. *JOHNS* 33(7): 811-818, 2017. <http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=aq9johne/2017/003307/001&name=0811-0818j&UserID=211.12.18.253> 査読無
  19. 都築建三: 特集・好酸球性副鼻腔炎の効果的な治療法-私の治療戦略- 外科的治療を優先する病態外科的治療を優先する病態. *MB ENT: 209: 25-32*, 2017. <http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=ap5entoe/2017/000209/005&name=0025-0032j&UserID=211.12.18.253> 査読無
  20. 都築建三: 慢性副鼻腔炎の鼻内所見と嗅覚障害. *臨床ノート*. *耳鼻免疫アレルギー* 35 (3): 267-270, 2017. doi: <https://doi.org/10.5648/jjiao.35.267> 査読無
  21. 嗅覚障害診療ガイドライン作成委員会 (都築建三 (9 番目) 他): 「嗅覚障害診療ガイドライン」*日鼻誌* 56(4): 487-556, 2017. doi: <https://doi.org/10.7248/jjrhi.56.487> 査読有
  22. Saito T, [Tsuzuki K](#), et al: Correlation between olfactory acuity and sinonasal radiological findings in adult patients with chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx.* 43(4): 422-428, 2016. doi: 10.1016/j.anl.2015.12.007 査読有
  23. Yukitatsu Y, [Tsuzuki K](#), et al: Clinical Study of 1515 patients presenting with epistaxis over the last 6 years. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.*78(4): 232-240, 2016. doi:10.1159/000446187 査読有
  24. 都築建三、他: 侵襲型副鼻腔アスペルギルス症の例. *耳鼻感染症・エアロゾル* 4(2): 96-101, 2016. doi:なし 査読有
  25. 橋本健吾、都築建三、他: アレルギー性鼻炎と慢性副鼻腔炎における嗅覚障害の比較検討. *日鼻誌* 55 (4): 549-555, 2016. doi: <https://doi.org/10.7248/jjrhi.55.549> 査読有

〔学会発表〕(計 63 件)

1. [Tsuzuki K](#), et al: Establishment of the new clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction in Japan. 57th Korean Rhinologic Society Annual Congress 2019, Korea-Japan joint session. Seoul, Korea, 2019.3.10 (oral)
2. 都築建三、他: 慢性副鼻腔炎における術後内視鏡の部位別評価と再発性の検討. 第 37 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 大阪市 2019.2.9 (ポスター)
3. Saito T, [Tsuzuki K](#), et al: Clinical factors that exacerbate chronic rhinosinusitis. 2018 Annual Meeting & OTO Experience. Atlanta, GA, 2018.10.8 (poster)
4. 都築建三、他: 慢性副鼻腔炎における術前、術中、術後所見の関連性. 第 57 回日本鼻科学会総会・学術講演会. 旭川市 2018/9/29 (口演)
5. 都築建三、他: 抜歯治療が行われた歯性上顎洞炎症例の臨床検討. 第 6 回日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会総会・学術集会. 金沢市 2018.9.8 (口演)
6. [Tsuzuki K](#), et al: Changes in symptoms and OQL after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. 27th Congress of the European Rhinologic Society in conjunction with 37th Congress of the International Society of Inflammation and Allergy of the Nose (ISIAN), and 19th Congress of the International Rhinologic Society (IRS). London, UK, 2018.4.24 (Oral)
7. Hashimoto K, [Tsuzuki K](#), et al: Clinical features of patients with inverted papilloma. 27th Congress of the European Rhinologic Society in conjunction with 37th Congress of the International Society of Inflammation and Allergy of the Nose (ISIAN), and 19th Congress of the International Rhinologic Society (IRS). London, UK, 2018.4.23 (poster)
8. 都築建三、他: 外転神経麻痺を合併したアレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎例. 第 36 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 下関市 2018.2.24 (ポスター)
9. 都築建三、他: 慢性副鼻腔炎における術中および術後スコアの検討. 第 56 回日本鼻科学会総会・学術講演会. 甲府市 2017.9.29 (口演)
10. 都築建三、他: 内視鏡下副鼻腔手術で下鼻道対孔作成を要した上顎洞炎の検討. 第 5 回日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会総会・学術講演会. 大津市 2017.9.21 (口演)
11. Okazaki K, [Tsuzuki K](#), et al: A Novel Scoring for Surgical Findings at Olfactory Cleft. The 121st

- Annual Meeting & OTO Experience. Chicago, IL. 2017.9.11 (poster)
12. Tsuzuki K, et al: A novel scoring system of endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. Rhinology World Congress Hong Kong 2017. 36th Congress of the International Society of Inflammation and Allergy of the Nose (ISIAN) and 18th Congress of the International Rhinologic Society (IRS), Wanchai, Hong Kong, 2017.9.3 (oral)
  13. Hashimoto K, Tsuzuki K, et al: Influence of opacification in the frontal recess on frontal sinusitis. Rhinology World Congress Hong Kong 2017. 36th Congress of the International Society of Inflammation and Allergy of the Nose (ISIAN) and 18th Congress of the International Rhinologic Society (IRS), Wanchai, Hong Kong, 2017.9.3 (oral)
  14. 都築建三、他: 好酸球性および非好酸球性副鼻腔炎の手術症例の臨床検討. 第 48 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会. 福井市 2017. 6. 30 (一般)
  15. 都築建三、他: 鼻副鼻腔乳頭腫手術症例の臨床的検討. 第 118 回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会. 広島市 2017.5.18 (口頭)
  16. 都築建三、他: 好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎の手術症例の検討. 第 35 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 旭川市 2017.4.14 (ポスター)
  17. 都築建三、他: 慢性副鼻腔炎手術症例の術中の嗅裂所見のスコア化. 第 55 回日本鼻科学会総会・学術講演会. 宇都宮市 2016.10.15 (ポスター)
  18. 都築建三: Novel endoscopic scoring system after sinus surgery. 第 23 回日本鼻科学会賞 受賞記念講演. 第 55 回日本鼻科学会総会・学術講演会. 宇都宮市 2016.10.14 (口頭)
  19. 都築建三、阪上雅史: 好酸球性副鼻腔炎術後の鼻副鼻腔ニカワ状貯留物の培養. 第 4 回日本耳鼻咽喉科感染症エアロゾル学会総会・学術講演会. 倉敷市 2016.9.2
  20. 都築建三、他: 慢性副鼻腔炎に対する手術所見スコア. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会. 名古屋市 2016.5.20 (口頭)
  21. Hashimoto K, Tsuzuki K, et al: Olfactory disorders due to allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. 17th International Symposium on Olfaction and Taste (ISOT2016), Yokohama, Japan, 2016.6.6 (poster)
  22. 都築建三、他: 内反性鼻副鼻腔鼻副鼻腔内反性乳頭腫の手治療の経験と工夫. 専門領域講習. アドバンス手術セミナー. 第 55 回日本鼻科学会総会・学術講演会. 宇都宮市 2015.10.15 (口頭)
  23. Tsuzuki K, et al: Correlation between olfactory disorder severity and sinonasal CT findings in patients with chronic rhinosinusitis. 17th International Symposium on Olfaction and Taste (ISOT2016), Yokohama, Japan, 2016/5-9 (poster)

〔図書〕(計 5 件)

1. 都築建三: 鼻出血. 今日の治療指針. 私はこうして治療している、Today 's therapy 2019、福井次矢、高木 誠、小室一成(編). 医学書院, 東京, 1576-1577, 2019.
2. 都築建三: 嗅覚障害. 今日の治療指針. 私はこうして治療している、Today 's therapy 2018、山口 徹、北原光夫(監修)、福井次矢、高木 誠、小室一成(編). 医学書院, 東京, pp1553-1554, 2018.
3. 都築建三: 感覚器疾患の検査法. 基準嗅力検査. わかりやすい感覚器疾患. 日本医師会雑誌. 147 巻・特別号(1): S220-221, 2018.
4. 都築建三: 鼻癬. 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針. 第 4 版. 森山 寛(監修). 大森孝一、藤枝重治、小島博己、猪原秀典(編). 医学書院, 東京, 286-288, 2018
5. 都築建三、橋本健吾、阪上雅史: これだけは知っておきたい抗菌薬の使い方. 慢性鼻副鼻腔炎. 感染症の上手な使い方. 鈴木賢二(編). 全日本病院出版社, 東京, pp59-66, 2016.

〔産業財産権〕

- 出願状況(計 0 件)
- 取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ: <https://www.hyo-med.ac.jp/department/oto/>

## 6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 橋本 健吾、岡崎 健、岡 直人、西川 浩樹

ローマ字氏名: Hashimoto Kengo, Okazaki Ken, Oka Naoto, Nishikawa Hiroki

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。